ÜBER DEN EINFLUSS DER OVARIEN AUF DIE BLUTBILDUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT MARBURG

VORGELEGT VON

HANS JOSAM

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1927

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 15. August 1927
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Referent: Prof. Schwenkenbecher

Sonderdruck aus der
„Zeitschrift für klinische Medizin", Bd. 107

Die Blutkörperchen nehmen insofern eine Sonderstellung im Organismus ein, als sie vom Mutterboden des Gewebes losgerissen, als isolierte Zellen in der Blutflüssigkeit treiben. Infolgedessen gehen sie an anderen Stellen, als sie gebildet worden sind, zugrunde, und können daher nicht, wie die Gewebszellen, durch ihren Untergang den Anreiz zur Neubildung selbst geben. Die Neubildung in den blutbildenden Geweben wird deshalb von anderen Vorgängen angeregt, die in ihrem Mechanismus noch nicht völlig klargelegt sind. Nach den Arbeiten von *Schön*[1] kommt dem vegetativen Nervensystem ein gewisser Einfluß auf die Ausschwemmung der Blutkörperchen aus dem Knochenmark zu. Der wichtigste Faktor scheint jedoch die Tätigkeit der endokrinen Drüsen zu sein. *Naegeli*[2] macht in seiner Theorie der Leukämie auf folgendes aufmerksam: Beim Embryo steht das myeloische Gewebe und seine Abkömmlinge im Blute durchaus im Vordergrunde, es wird erst gegen Ende der Embryonalzeit durch die lymphatischen Elemente abgelöst, die das Kindesalter beherrschen. Mit der Pubertät tritt abermals ein Umschwung zugunsten der myeloischen Zellen ein. Alle diese Wandlungen begleiten innersekretorische Phasen, die im wesentlichen durch die Tätigkeit der Thymus, der Keimdrüsen und der Hypophyse charakterisiert sind. Auch im späteren Leben des Erwachsenen sehen wir, wie sich die Schwankungen im Gleichgewicht der Hormone im Blutbilde spiegeln. Beim Manne ist es naturgemäß während des langsamen Erlöschens der Geschlechtsfunktion wenig ausgeprägt. Wohl aber sehen wir bei pathologischen Zuständen innersekretorischer Natur Veränderungen im Blutbilde, wie das Blutbild des Morbus Basedow, die Anämie bei Dystrophia adiposo-genitalis und bei Morbus Addison und die Polyglobulie bei Akromegalie. Bei der Frau sind es vor allem neben den genannten pathologischen Zuständen die großen physiologischen Prozesse der genitalen Spähre, die deutliche Blutveränderungen machen. So kennen wir den prämenstruellen Anstieg der Erythrocyten (*Pölzl*[3], *Nessmelowa*[4]), die Graviditätsleukocytose

(*Blumenthal*[5], *Carton*[6]), die Megalocytose in der 2. Hälfte der Gravidität, *Cohnstein*[7], *Payer*[8]), die verstärkte Regeneration des Knochenmarks in der Gravidität (*Schäffer*[9] und *Aufriew*[10], *Denecke* und *Rüberg*[11]) und die geringfügigeren Veränderungen des Klimakteriums.

In der Pathologie der Frau hatten namentlich die Chlorose viel früher als die eben genannten Beobachtungen die Aufmerksamkeit auf die Beziehungen der endokrinen Störungen zur Blutbildung gelenkt. Seit *v. Noordens*[12] Darlegungen haben sich die meisten Kliniker die Lehre von dem hormonalen Charakter der Ätiologie der Chlorose zu eigen gemacht. Man erblickt nach *Naegeli* in der Chlorose eine „Disharmonie der inneren Organkorrelationen". Infolge einer verlangsamten Entwicklung der weiblichen Keimdrüse bleibt zur Zeit der Pubertät ihre Mitwirkung bei den innersekretorischen Vorgängen aus. Dadurch wird das Zusammenspielen der Hormone erheblich geändert, und die zahlreichen Symptome der Chlorose, die Charakterveränderung, die Wasseranreicherung des Körpers, die Stoffwechseländerung und vor allem auch die Störung der Blutbildung sind die Folge.

Auch in dieser Chlorosetheorie ist, wie bei allen oben genannten Einflüssen der endokrinen Drüsen auf die Blutbildung, das Wesentliche, daß nicht die Hypo- oder Hyperfunktion einer Drüse allein, sondern die Störung des gesamten innersekretorischen Organapparates erst die bleibende Änderung in der Blutbildung verursacht. Trotzdem steht bei den meisten physiologischen und pathologischen Änderungen des Blutbildes infolge hormonaler Vorgänge die Keimdrüse weit im Vordergrunde. Wie *Falta*[13] in ähnlichem Zusammenhange bemerkt, muß man daraus den Schluß ziehen, daß die Funktion oder Anomalie der Keimdrüse in diesen Fällen dann auch das Primäre und das Richtunggebende ist, das die Beeinflussung der anderen Drüsen erst nach sich zieht. Der experimentellen Untersuchung sind diese Vorgänge ja überhaupt nicht anders zugängig als durch Ausschaltung einzelner Drüsen. Der Untersucher muß sich dabei nur bewußt bleiben, daß er mit der Exstirpation einer Drüse nicht nur ihre Hormone entfernt, sondern auch eine erhebliche, aber unkontrollierbare Störung der anderen Drüsen setzt. Außerdem wird die Auswirkung der Exstirpation einer Drüse meist nur kurze Zeit andauern, weil der gesunde endokrine Apparat des Versuchstieres den Ausfall in vielen Fällen gut kompensieren kann.

Gerade das Studium der Chlorose hat einige experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Exstirpation der Ovarien auf die Blutbildung und auf das periphere Blut hervorgebracht. Eine Lösung des Chloroseproblems konnten sie nicht bringen, eben weil die Mitbeteiligung der anderen Blutdrüsen im Experiment am gesunden Versuchstier nicht zu erzwingen ist, aber sie haben den Beweis erbracht, daß die weibliche Keimdrüse in nachweisbaren Beziehungen zur Blutbildung steht.

Freilich sind die Ergebnisse im einzelnen keineswegs einheitlich. *Pinzani*[14] hat bei einer Hündin mehrere Wochen nach der Kastration eine beträchtliche Vermehrung der Erythrocytenzahl und des Hämoglobins und eine Verringerung der Leukocytenzahl gefunden. Unmittelbar nach der Operation scheint er das Blut nicht untersucht zu haben. *Lüthje*[15] hat 13 Monate nach der Kastration das Blut einer Hündin an 7 aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Er fand keine wesentlichen Unterschiede gegenüber dem Blutbefunde einer nicht kastrierten Hündin. Über den Blutbefund des kastrierten Tieres vor der Operation findet sich keine Aufzeichnung. *Monari*[16] untersuchte 6 weibliche Kaninchen und 3 Hündinnen. Die Kaninchen zeigten nach der Kastration keinen anderen Blutbefund als vorher, starben aber bis auf eins nach einigen Wochen. Die 3 Hündinnen zeigten 10 Tage nach der Blutuntersuchung sehr erhebliche Abnahme von Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl. Nach weiteren 10 Tagen waren die Hämoglobinwerte nahezu normal, während die Erythrocytenzahlen immer noch um eine halbe bis eine Million zu niedrig waren. Erst nach weiteren 14 Tagen kehrten auch sie zur Norm zurück. Unabhängig von diesen Vorgenannten haben *Breuer* und *v. Seiller*[17] den Einfluß der Kastration auf den Blutbefund bei 13 Hündinnen studiert. Sie wählten Tiere von 6—10 Monaten, um die Ausfallserscheinungen in die Pubertätszeit fallen zu sehen. Durch Kontrollen sicherten sie sich gegen die Verwechslung ihrer Resultate mit den Folgen der Laparatomie. Sie fanden in allen Fällen ein deutliches Absinken von Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl, letztere um mehr als 1 Million. Die Leukocyten wurden nicht untersucht. Die Senkung der Werte trat unmittelbar nach der Operation ein und erreichte in 3 bis 14 Tagen den tiefsten Punkt, um dann ziemlich rasch wieder zurückzugehen. Während der Zeit der tiefsten Werte fanden sich kernhaltige Erythrocyten im Blute. Die Autoren vermuten, daß es sich, nicht zuletzt wegen der Anwesenheit der kernhaltigen Elemente, um eine echte Verminderung der Blutkörperchen gehandelt habe und nicht um eine Verteilungsänderung auf Grund vasomotorischer Vorgänge, wie sie *Murri*[18] in seiner Theorie der Chlorose als periphere Ischämie annimmt. Es sei gleich hier bemerkt, daß diese letztere Annahme von *Breuer* und von *Seiller* nicht stichhaltig ist. Im Blute der Hunde, ganz besonders so junger Hunde, findet man sehr häufig auch bei normalen Werten von Hämoglobin und Erythrocytenzahl einzelne kernhaltige Erythrocyten, ebenso wie man ständig Polychromasie im Hundeblute findet. Ferner nimmt auch *Murri* an, daß die periphere Ischämie mit einer zentralen Hyperämie und einem vermehrten Blutzerfall, vermutlich in der hyperämischen Milz, einhergeht. So rechnet also auch *Murri* mit einer „echten" Verringerung der Erythrocyten bei der ovariellen Dysfunktion. Für den Modus der von ihnen beobachteten „echten"

Verringerung der Erythrocytenzahlen bleiben *Breuer* und *v. Seiller* aber die Erklärung schuldig. Freiherr *v. Falkenhausen*[19] hat Kaninchen beiderlei Geschlechts kastriert. Er fand bei beiden Geschlechtern ein Absinken des Hämoglobingehaltes nach der Operation ohne Beeinflussung der Erythrocytenzahl und eine relative Lymphocytose nebst Auftreten von myeloischen Jugendformen im weißen Blutbilde. Wenn er bei den kastrierten Tieren einen Aderlaß machte, so brauchte die Regeneration bis zur Norm 3mal soviel Zeit wie bei der Kontrolle.

Aus diesen in der Literatur vorliegenden Befunden scheint uns hervorzugehen, daß nach der ovarialen Exstirpation sofort eine Herabsetzung des Hämoglobins einsetzt, die nach einiger Zeit wieder ausgeglichen wird. Vielleicht ist der Befund *Pinzanis* dahin zu deuten, daß schließlich sogar eine Überkompensation eintreten kann. Um über das Verhalten des weißen Blutbildes auch beim Hunde ins Klare zu kommen, das bisher nur für das Kaninchen untersucht ist, und um ferner das Wesen der Hämoglobinverringerung und das Verhalten der Erythrocyten näher kennen zu lernen, habe ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. *Denecke* eigene Untersuchungen an Hunden vorgenommen.

Es wurden geschlechtsreife Tiere verwendet. Das Blut wurde vor und nach der Ovarektomie regelmäßig in nüchternem Zustand des Tieres untersucht. Den Hämoglobingehalt bestimmten wir mit dem *Sahli*schen Hämometer, die roten und die weißen Blutkörperchen wurden in der *Bürker*schen Kammer ausgezählt; die Blutausstriche wurden nach *Giemsa* gefärbt und nach *Schilling* ausgewertet. Ferner bestimmten wir den Eiweißgehalt des Blutserums mittels des *Pulfrich*schen Refraktometers zur Kontrolle der Aufschwemmung der Blutkörperchen. Zur Bestimmung der Regeneration der Erythrocyten verwandten wir die von *Morawitz*[20] angegebene Methode der Sauerstoffzehrung. Sie benutzt die Messung des Gaswechsels im Blut, um das Vorhandensein von Jugendformen der roten Blutkörperchen nachzuweisen. Die reifen Erythrocyten der Säuger haben infolge ihres Kernverlustes keinen eigenen Stoffwechsel mehr, sondern dienen nur dazu, den Gasaustausch zwischen der Alveolarluft und den Geweben zu vermitteln. Infolgedessen findet man bei vergleichenden Bestimmungen des Sauerstoffgehalts im gesunden, frisch entnommenen Blut und in dem, welches 5 Stunden im Brutschrank unter Luftabschluß gehalten ist, keinen großen Unterschied. Der Sauerstoffverlust beträgt beim Menschen nach *Morawitz* nur etwa 2—4%, der auf den Verbrauch durch die kernhaltigen farblosen Elemente zurückzuführen ist. Beim Hunde wird der Verbrauch auf 2—12% geschätzt. Das erklärt sich aus dem oben erwähnten Vorhandensein kernhaltiger und polychromatischer Zellen im Hundeblute. Denn nach *Itami*[21] beträgt der Verbrauch an Sauerstoff für 1000 Leukocyten in 5 Stunden ungefähr 0,1 Volumenprozent. Diese Berechnung haben wir angewendet und ihr in den folgenden Kurven die reduzierten Werte zugrunde gelegt. Die Sauerstoffzehrung wird größer, wenn bei gesteigerter Regeneration auch unreife kern- oder kernrestehaltige rote Blutkörperchen im Blut zirkulieren, da diese einen Teil des von ihnen transportierten Sauerstoffs für ihr eigenes Leben verbrauchen. *Morawitz* machte nun als Erster darauf aufmerksam, daß die geringe Zahl der nachgewiesenen kernhaltigen Elemente (Normoblasten, Megaloblasten) in keinem Verhältnis steht zu der oft beträchtlich gesteigerten Sauerstoffzehrung. Es müssen also bei stärkerer Reizung des Knochen-

marks auch kernsubstanzhaltige, unreife, rote Blutkörperchen ins Blut ausgeschwemmt werden, die zwar morphologisch nicht erkennbar sind, aber an der Sauerstoffzehrung teilnehmen. Später gelang es *Denecke*[22] nachzuweisen, daß auch die bei gesteigerter Regeneration im Blute kreisenden polychromatischen Erythrocyten für die Zunahme der Sauerstoffzehrung verantwortlich zu machen sind. Auch die Leukocyten verbrauchen etwas Sauerstoff. Wenn man die Sauerstoffzehrung als Maß der Ausschwemmung roter Jugendformen benutzen will, muß man daher den von den Leukocyten verbrauchten Sauerstoff in Abzug bringen.

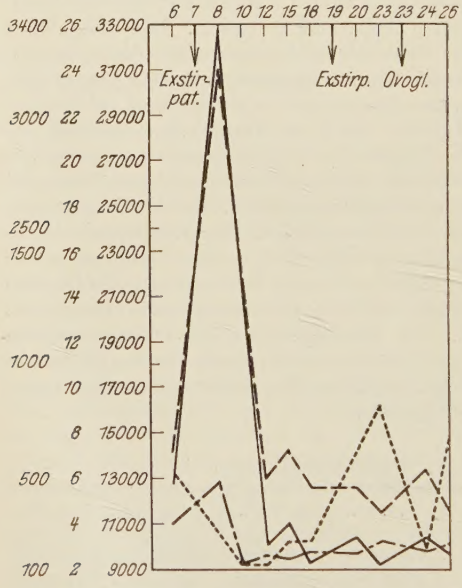
Das zur Auszählung sowie zur Hämoglobinbestimmung nötige Blut wurde den Tieren aus einer Ohrvene entnommen, das für die Sauerstoffzehrung durch Herzpunktion, weil die Venenpunktion bei kleinen Hunden schwieriger ist. Da wir uns des großen *Barcroft*schen Apparates zu 1 ccm bedienten, brauchten wir jedesmal ungefähr 5 ccm Blut. Die Tiere vertrugen die Blutentnahme gut, ohne Reaktionen von seiten des Knochenmarks. In der sterilen Spritze wurde das frisch entnommene Blut sofort vorsichtig mit Glasperlen geschüttelt, um es zu defibrinieren. Es wurde dann durch sterilen Mull filtriert und im offenen Gefäß so lange an der Luft geschwenkt, bis es mit Sauerstoff gesättigt war, was aus dem zunehmenden Hellerwerden und der schließlich eintretenden Farbkonstanz zu ersehen war. In einem Teil des so mit Sauerstoff gesättigten Blutes wurde sofort der Sauerstoffgehalt mittels des *Barcroft-Haldane*schen Apparates bestimmt. Das übrige Blut wurde in ein kleines, ungefähr 3 ccm fassendes zylindrisches, steriles Gläschen, in dem sich 2—3 sterile Glasperlen befanden, schwappend vollgefüllt, unter Vermeidung von Luftblasen verschlossen, paraffiniert und im Brutschrank bei Körpertemperatur aufgehoben. Nach 5 Stunden wurde in diesem Blut ebenfalls der Sauerstoffgehalt bestimmt, der in den Tabellen in Volumenprozent angegeben ist; die Differenz, ausgedrückt in Prozenten des Sauerstoffs im gesättigten Blute, ist die Zehrung. Alle Bestimmungen wurden doppelt ausgeführt. Vor der Ovarektomie fanden wir die Ausgangswerte bei allen Hunden konstant. Die Ovarektomie wurde folgendermaßen ausgeführt: Wir öffneten in Äthernarkose das Abdomen in der Linea alba, suchten dann am oberen Ende der beiden Uterushörner die Ovarien auf, unterbanden die zuführenden Gefäße sorgfältig und trennten die Ovarien ab. Der Blutverlust war stets minimal. Die herausgenommenen Ovarien wurden von dem sie umgebenden Gewebe isoliert, dann sofort in einem sterilen Mörser zu Brei verrieben, mit ungefähr der 10fachen Menge steriler physiologischer Kochsalzlösung versetzt und im Eisschrank aufgehoben.

Zur Kurve 1a, b, c. Kastrationswirkung.

Datum	6. I. 27.	7. I. 27.	8. I. 27.	10. I. 27.	12. I. 27.	15. I. 27.
Hämoglobin . .	106,00%		110,00%	110,00%	103,00%	100,00%
Erythrocyten .	5800000		5900000	5900000	5610000	6120000
Leukocyten . .	12,800%		34600	21000	10000	11000
Eosinophile . .	5,00%	Exstirpa-	2,00%	3,00%	3,00%	4,00%
Stabkernige . .	4,00%	tion der	4.00%	1,00%	2,00%	3,00%
Segmentkernige	55,00%	Ovarien	71,00%	70,00%	60,00%	64.00%
Lymphocyten .	31,00%		17,00%	21,00%	26,00%	23,00%
Monocyten . .	5,00%		9,00%	5,00%	9,00%	6,00%
Eiweißgehalt im Serum . . .	6,85%		7,63%	7,67%	7,44%	7,24%
Z.-Blut	18.34%		19,00%	21,60%	20,50%	18,90%
Z.-Blut n. 5 St.	18,50%		14,50%	16,60%	15,30%	18,00%
Zehrung	0,00%		23,70%	23,10%	25,30%	4,70%

Zur Kurve 1a, b, c, Ovarialextrakt- und Ovoglandolwirkung.

Datum	18. I. 27.	19. I. 27.	20. I. 27.	23. I. 27.	23. I. 27.	24. I. 27.	26. I. 27.
Hämoglobin . .	95,00%		95,00%	98,00%		103,00%	100,00%
Erythrocyten . .	5800000		5950000	6100000		6100000	5950000
Leukocyten . . .	9300		10300	9200	Injektion	10400	9700
Eosinophile . . .	2,00%	Injektion	2,00%	2,00%	von	4,00%	5,00%
Stabkernige . . .	3,00%	von	7,00%	10,00%	3 ccm	3,00%	8,00%
Segmentkernige .	61,00%	10 ccm	54,00%	49,00%	Ovo-	61,00%	47,00%
Lymphocyten . .	30,00%	Ovarial-	27,00%	34,00%	glandol	27,00%	32,00%
Monocyten . . .	4,00%	extrakt	10,00%	5,00%		5,00%	8,00%
Eiweißgehalt im Serum	6,85%		6,05%	6,83%		7,63%	6,70%
Z.-Blut	19,10%		19,90%	18,60%		18,60%	18,35%
Z.-Blut n. 5 Std. .	18,60%		14,90%	18,70%		13,40%	17,70%
Zehrung	2,50%		25,10%	0,00%		27,90%	3,20%

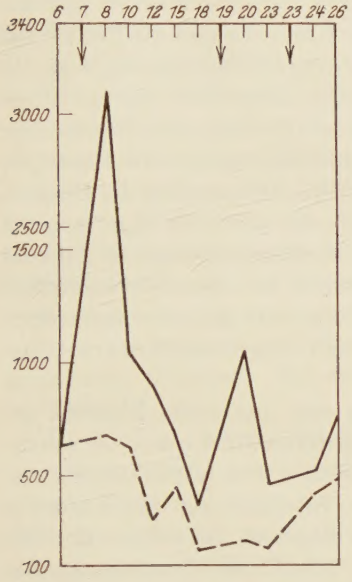


Kurve 1a.

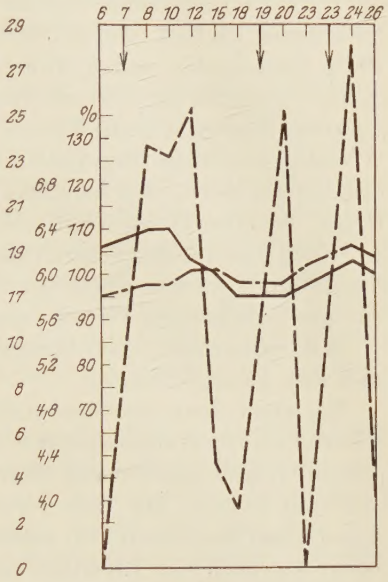
– – – – Leukocyten. ····· Segmentkern.
– × – × Stabkern. – · – · Lymphocyten.

In den Kurven sind die Werte für die Leukocyten in absoluten Zahlen aufgezeichnet. (Auf Wunsch der Schriftleitung sind nur die Kurven von *einem* Tiere im Druck aufgenommen; es stehen mehrere andere mit gleichsinnigen Ergebnissen zur Verfügung. D. Verf.) Die erste Kurve (1a) zeigt das Verhalten der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen, der stab- und segmentkernigen Neutrophilen und der Lymphocyten an. Bei allen Hunden sehen wir nach der Ovarienexstirpation einen starken Anstieg der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen; einen ebensolchen Anstieg lassen die segmentkernigen Neutrophilen erkennen. Die Lymphocyten gehen gleichfalls in die Höhe, allerdings in geringerem Maße. Die stabkernigen Neutrophilen und Jugendformen zeigen bei 3 Hunden keine Veränderungen. Diese ganze Leukocytose dürfte wohl durch den Eingriff an sich und die Narkose bestimmt sein. Auch nach Probelaparatomien ohne irgend einen Eingriff an den Organen sehen wir eine solche Leukocytose auftreten. Es handelt sich hierbei um eine Verteilungsleukocytose (*Schwenkenbecher*

und *Siegel*[23]), bei der die jugendlichen Zellen keine Vermehrung zeigen; sie beruht nämlich nicht auf einer Neubildung von Leukocyten, sondern auf vasomotorischen Vorgängen. Nur bei dem einen Hund bemerken wir eine erhebliche Vermehrung der stabkernigen Leukocyten; die Gründe für dieses Verhalten liegen vielleicht in einer postoperativen Infektion der Bauchwunde. Bereits nach wenigen Tagen fällt diese Leukocyte wieder ab, ohne jedoch bei allen Tieren den Ausgangspunkt zu erreichen.



Kurve 1b.
– – – Monocyten. ——— Eosinophile.



Kurve 1c.
– – – Hämoglobin. – · – · Erythrocyten.
····· O_2-Zehrung.

In der Kurve 1b sind die eosinophilen Leukocyten und die Monocyten dargestellt. Wir sehen auch hierbei ein ziemlich erhebliches Ansteigen der Monocyten bei allen Tieren, eine Erscheinung, die nach *Falta*[24] eine Kastrationsfolge ist. Bei 2 Tieren war auch eine starke Vermehrung der eosinophilen Zellen zu konstatieren. Nach einigen Tagen sinken auch diese Ausschläge wieder ab.

Auf der Kurve 1c ist das Verhalten des Hämoglobins, der roten Blutkörperchen und der Sauerstoffzehrung dargestellt. Bei allen Tieren steigt gleich am Tage nach der Kastration die Sauerstoffzehrung steil an, schwankend zwischen 20 und 36%. Diese Steigerung ist jedoch nicht von langer Dauer, nach 5—10 Tagen fällt die Zehrung wieder zur Norm. Im Blutausstrich sieht man zu derselben Zeit ein vermehrtes Auftreten von polychromatischen Zellen. Die Zunahme der Sauerstoffzehrung ist ein Beweis dafür, daß mehr Jugendformen aus dem Knochen-

mark ausgeschwemmt werden. Das ist auch aus dem vermehrten Auftreten der Polychromasie im Ausstrich zu ersehen. Während aber die zahlenmäßige Schätzung der Polychromasie nur einen ungefähren Anhalt dafür gibt, besitzen wir in der Sauerstoffzehrung ein exaktes Maß der Regeneration, soweit sie sich im peripheren Blute auswirkt.

Die Entfernung der Ovarien stellt also einen Knochenmarkreiz dar und regt die Erythropoese an. Auf den Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen hat die Kastration keinen so starken und unmittelbaren Einfluß. Auf der Ordinate der Kurve 1c sind die Punkte für 100% Hämoglobin und 6 Millionen Erythrocyten zusammengelegt, da dieses Verhältnis beim Hunde etwa der Norm entspricht. Infolge dieser Zusammenlegung zeigt die Kurve ein ungefähres Verhalten des Färbeindex. Wir sehen nun einige Tage nach der Operation ein Absinken des Hämoglobins bei den Tieren. Nur bei einem Tiere bleibt es auf ungefähr der gleichen Höhe. Bei allen Tieren steigt es im Verlaufe der nächsten Tage langsam an. Nach einem anfänglichen Abfall oder Gleichbleiben steigt die Zahl der roten Blutkörperchen wieder an bei den Tieren, bei einem Tiere ist offenbar aus unbekannter Ursache eine fortschreitende Anämie eingetreten.

Wir finden daher einen Färbeindex unter 1; die roten Blutkörperchen sind also hämoglobinarm.

Nachdem dann die Sauerstoffzehrung und das weiße Blutbild annähernd zur Norm zurückgekehrt waren, spritzten wir den aus den exstirpierten Ovarien gewonnenen Extrakt demselben Tier intramuskulär ein, und zwar 10 ccm. Die Tiere vertrugen die Injektion gut und zeigten in Appetit und Benehmen kein verändertes Verhalten. Im weißen Blutbild sahen wir nach der Injektion bei einem Hund eine deutliche Leukocytose aller Formen, bei den anderen Tieren ein deutliches Ansteigen der stabkernigen Neutrophilen und der Jugendformen allein. Es handelt sich um eine regenerative Linksverschiebung im Sinne *Arneths*[25] und *V. Schillings*[26]. Die Leukocyten nehmen an dieser Vermehrung nicht teil, sie sind teilweise sogar verringert. Auf der Kurve 1b sehen wir dann eine Vermehrung der Monocyten, auf einer anderen Kurve einen mächtigen Anstieg der eosinophilen Neutrophilen, während wieder eine andere Kurve keine Veränderungen zeigt.

Im roten Blutbild haben wir nach der Extraktinjektion bei allen Tieren einen gleichsinnigen Befund. Steil geht die Zehrung in die Höhe, wir haben Werte von 21—42% gegenüber 2—12% der Norm. Im Ausstrich ist ein vermehrtes Auftreten polychromatischer Zellen zu sehen, die Erythrocyten und das Hämoglobin bleiben in ihrer ursprünglichen Höhe. Hier haben wir einen generellen Knochenmarksreiz, wie aus der Beteiligung aller myeloischen Elemente an der Reaktion zu sehen ist. Auch diese Regenerationsphase ist nur vorübergehend, sie geht rascher zu Ende als die erste.

Danach injizierten wir ein käufliches Ovarialpräparat, das Ovoglandol der Grenzach-Werke, das aus Rinderovarien hergestellt wird. Wir injizierten jedesmal 3 ccm, eine Menge, die ungefähr 0,3 g frischer Drüsensubstanz entspricht. Nach dieser Injektion, die die Tiere anstandslos vertrugen, sahen wir nun dieselben Veränderungen im Blutbild auftreten wie nach der Injektion des Ovarialextraktes; eine Ausschwemmung von Jugendformen, sogar einmal in höherem Maße als mit dem Hunde-Ovarialextrakt, nachgewiesen durch die vermehrte Zehrung und die Linksverschiebung des weißen Blutbildes mit dem Niedrigbleiben der Lymphocytenzahlen.

Um unkontrollierbare Nebenwirkungen auszuschalten, injizierten wir einigen der kastrierten Tiere ein anderes Hormonpräparat der Grenzach-Werke, das Pituglandol. Wir sahen eine geringe Leukocytose nach der Injektion, aber keine Veränderungen in der Sauerstoffzehrung der roten Blutkörperchen. Es scheint demnach dem Ovoglandol in seiner Übereinstimmung in der Wirkung mit unserem frisch hergestellten Ovarialextrakt eine Organspezifität zuzukommen. Im selben Sinne fiel auch folgender Kontrollversuch aus. Wir injizierten Rüden sowohl unseren Ovarialextrakt als das Ovoglandol in der gleichen Menge wie den kastrierten Weibchen. Bei den Rüden blieb die Wirkung auf das Blutbild aus.

Die Versuche lehren, daß die Entfernung der Ovarien aus dem Körper eine beträchtliche Vermehrung der jugendlichen Erythrocyten im peripheren Blute zur Folge hat. Ob das auf einer elektiven Reizung der Bildungsstätte der roten Blutkörperchen beruht oder nur eine Ausschwemmung bereit gehaltener junger Erythrocyten darstellt, ist nicht zu entscheiden. Diese Erscheinung ist vorübergehend, sie verschwindet mit der postoperativen Leukocytose oder wenig später. Als Dauerfolge der Kastration stellt sich eine geringe Hämoglobinverarmung der Erythrocyten ein, die von *v. Falkenhausen* bereits beschrieben wurde. Sie wird von *v. Falkenhausen* zur Chlorose in Parallele gesetzt. In der Tat sehen wir bei den chlorotischen Erythrocyten den geringen Hämoglobingehalt als Characteristikum, wenn auch in ausgeprägterem Maße. Auch im Beginn der Schwangerschaft sehen wir häufig ein Absinken der Hämoglobinzahl in stärkerem Maße, als es der Erythrocytenzahl entspricht. Beide Zustände sind gleichzeitig durch innersekretorische Vorgänge des Ovariums gekennzeichnet. Ist er bei der Chlorose noch hypothetisch, so kennen wir ihn bei der Gravidität genügend. Die anfängliche Hämoglobinverarmung in der ersten Hälfte der Schwangerschaft wird in der zweiten Hälfte abgelöst durch eine Hyperchromie infolge des Auftretens von Megalocyten (*Cohnstein*[27]). Etwa parallel geht im Ovarium die Aus- und Rückbildung des Corpus luteum graviditatis und im Beginn des 5. Monats die Entwicklung der interstitiellen Drüse vor sich (*Aschner*[28]).

Die interstitielle Drüse geht beim Menschen in der Pubertät so zurück, daß ihr Fortbestehen von vielen Autoren überhaupt geleugnet wird. Erst wenn in der Gravidität die Menstruationsveränderungen des Ovariums auf ein Minimum herabgedrückt werden, beginnt sie wieder sich auszubreiten, und zwar bis zu beträchtlichen Graden. Der Parallelismus mit den genannten Blutveränderungen ist um so auffallender, als auch bei der Chlorose in erster Linie an eine Anomalie der Zwischendrüse gedacht wird (*Tandler*[29]). Jedenfalls sehen wir eine ähnliche Beeinflussung der roten Blutkörperchen auch durch die Kastration, die offenbar nicht so bald kompensiert werden kann, wenn auch die Untersuchung von *Pinzani* und *Lüthje* wahrscheinlich machen, daß sie nur einige Monate bestehen bleibt. Sowohl bei der Chlorose als in der ersten Hälfte der Schwangerschaft sehen wir das Phänomen vergesellschaftet mit einer deutlichen Wasseranreicherung im Organismus. Das ist bei der Kastration nicht der Fall. Unsere Refraktometerbestimmungen, die uns die Konstanz der Aufschwemmung der Blutkörperchen anzeigen sollten, lehren gleichzeitig, daß keine Hydrämie eingetreten ist.

Die Injektion des Ovarialextraktes und des Ovoglandols setzt einen generellen Knochenmarksreiz, der von allen myeloischen Formen beantwortet wird. Dies scheint uns die Möglichkeit einer hormonalen Beeinflussung der Hämatopoese von seiten des Ovariums zu beweisen. Da der Vorgang geschlechtsspezifisch, aber nicht artspezifisch ist (Rinderpräparate sind beim Hund wirksam), so gewinnt damit die Ovarialtherapie in der Behandlung von Anämien mit schlechter Regeneration bei der Frau begründete Anwendungsmöglichkeit. Für die Therapie der Chlorose gilt das jedoch nicht, weil die Eisentherapie da die größere Wirkung und Sicherheit verspricht. Die Leukocyten zeigten nach der Kastration die von *Falta* als Kastrationsfolge beschriebene Monocytose und Eosinophilie. Die von *v. Falkenhausen* beim Kaninchen beobachtete Lymphocytose kommt beim Hunde kaum zur Entwicklung. Nach der Injektion der Ovarialpräparate beteiligen sich die weißen Zellen der myeloischen Reihe an der Regeneration; auch diese Erscheinungen sind vorübergehend.

Literatur.

[1] *Schön*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **106**, 78. — [2] *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Springer 1923. — [3] *Pölzl*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 238. — [4] *Nessmelowa*, Ref. Zentralbl. f. Gynäkol. u. Geburtsh. **4**, 369. — [5] *Blumenthal*, Heg. Beitr. **11**, 414. — [6] *Carton*, Ref. Zentralbl. f. Gynäkol. **28**, 496. — [7] *Cohnstein*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **34**, 233. — [8] *Payer*, Arch. f. Gynäkol. **61**, H. 2. — [9] *Schäffer*, 77. Verhandl. d. Naturforsch. u. Ärzte. Zentralbl. f. Gynäkol. **29**, 1279. — [10] *Aufriew*, Zentralbl. f. Gynäkol. **39**, 1357. — [11] *Denecke* und *Rüberg*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 947. — [12] *v. Noorden*

und *Jagic*, Die Bleichsucht. Wien: Hölder 1912. — [13] *Falta*, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Handbuch der inneren Medizin. Bd. IV, 2, S. 1299. Berlin: Springer 1927. — [14] *Pinzani*, zit. nach *Breuer* und *v. Seiller*. — [15] *Lüthje*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **48**, 184. — [16] *Monari*, La Clorosi. Modena 1900. zit. nach *Breuer* und *v. Seiller*, — [17] *Breuer* und *v. Seiller*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **50**, 169. — [18] *Mori*, zit. nach *Breuer* und *v. Seiller*. — [19] *v. Falkenhausen*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **103**, 127. — [20] *Morawitz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **100**, 191. — [21] *Itami*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharnakol. **62**. [22] *Denecke*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**, 179. — [23] *Schwenkenbecher* und *Siegel*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**, 223. — [24] *Falta*, s. oben. — [25] *Arneth*, Die qualitative Blutlehre. Leipzig: Klinkhardt 1920. — [26] *Schilling, V.*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena: Fischer 1924. — [27] *Cohnstein*, s. oben. — [28] *Aschner*, Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. Wiesbaden: Bergmann 1918. — [29] *Tandler*, Wien. klin. Wochenschr. 1910, S. 459.

Lebenslauf.

Am 2. November 1901 wurde ich als Sohn des Konrektors Paul Josam und seiner Ehefrau Margarethe geb. Müller zu Burg (Bez. Magdeburg) geboren. Von 1907—18 besuchte ich das Gymnasium zu Burg und die Latina zu Halle. Nach vollendeter Notreifeprüfung studierte ich vom Sommersemester 1920 bis Sommersemester 1921 in Halle, danach in Jena, wo ich W.-S. 1923 die ärztliche Vorprüfung beendete. Im Sommer 1926 beendete ich in Jena das ärztliche Staatsexamen. Seit dem 1. November 1926 bin ich an der Medizinischen Klinik zu Marburg als Medizinalpraktikant tätig.